

## B) Generelle Form der Neurocytogenie

Diese Form wird durch die infantile Form der familiären Idiotie (*IAI*) klassisch vertreten. Deswegen möchten wir uns in folgender Schilderung allein mit dieser Form beschäftigen, welche *Schaffer* auf Grund von nahezu 20 Fällen bearbeiten konnte. Daher kann er zu den strittigen Fragen aus eigener Erfahrung Stellung nehmen, wobei er von seinem Mitarbeiter *v. Sántha* unterstützt wurde.

### *Infantile amaurotische Idiotie (Tay-Sachs-Schaffersche Form).*

Wir haben hier vor allem die *Makroskopie* vorzuführen.

Übereinstimmend mit den Beobachtungen von *B. Sachs* fand auch *Schaffer* in einigen Fällen das Klaffen der Sylvischen Spalte, doch betonte er anfänglich (1909) die normale Furchen-Windungsbildung sowie die normale Konsistenz; eine Konsistenzvermehrung werde nur sehr selten beobachtet. Doch mehrten sich mit der Zeit in *Schaffers* makroskopischen Befunden Semioperculisierung des Occipitallappens, Hypoplasie des Balkens und Kleinhirns, Seitenfurche des Rückenmarks (sulcus cylindricus) ein- oder doppelseitig (Vgl. Abb. 63), derartig, daß *Schaffer* 1926 im Gegensatz zu seiner ursprünglichen Meinung bereits auf diese krankhafte Veranlagung des Zentralorgans hinwies. Besonders bemerkenswert war ein aus 1921 stammender Fall, bei welchem *Konsistenzvermehrung* („holziges Anfühlen“) der Oberfläche nebst schleimiger Beschaffenheit der Marksubstanz auffiel, wie dies 1931 *Sántha* an seinen 3 zu erwähnenden Fällen gleichfalls sah. Übrigens war *B. Sachs* der erste, der 1887 über auffallende Härte der Gehirnoberfläche berichtete. — Genaue Befunde rühren von

*Sántha* her, welche er an 3 Fällen machte. So fand er in seinem I. Fall nach langer Formalinhärtung die Hemisphären weich, das relative Gewicht des Rhombencephalon normal (11 %) An der Hirnoberfläche herrschte wohl Polygyrie vor, jedoch ohne Mikrogyrie (Stenogyrencephalie, Abb. 64). Es fiel die Tiefe der Furchen auf, jedoch keine gröbere Störung an der Hirnoberfläche; ferner waren stärkere Krümmung und Unterbrechungen an der Zentralfurche, sowie eine reinlichere



Abb. 63. Beiderseitiger Sulcus cylindricus (*His*) sc eines Falles von infantilfamiliärer Idiotie.

Gliederung an T., Angularis und Supramarginalis zu bemerken. In seinem Fall II war das relative Gewicht des Rautenhirns schon kleiner als normal (9.3 %). Auffallend war die makroskopisch wechselnde Konsistenz; sehr weich waren Frontalis und Cuneus, hingegen konsistenter die laterale Oberfläche von Temporalis und die Orbitaloberfläche, besonders hart die Zentralwindungen samt angrenzenden Frontalwindungen und Operculum, die hinteren Temporalwindungen, wobei die Marksubstanz schleimig erschien. Im allgemeinen herrschten Stenogyrencephalie, tiefe Furchen und Klaffen des Sulc. occip. transversus vor. Dieses führte zu einer Operculisation des hinteren Pols. Auf diese Weise kam eine pithekoide Gestaltung dieser Gegend zustande. Schließlich fiel das starke Über-

greifen der Fiss. calcarina auf die laterale Oberfläche des Occipitallappens auf. — Im III. Fall von *Sántha* war die relative Gewichtsverminderung des Rautenhirns noch bedeutender (8.9%). In bezug auf die Konsistenz war die Härte auffallend, jedoch nicht allein an der Oberfläche, sondern auch im Inneren, ja das Kleinhirn fühlte sich geradezu holzig an. An der Oberfläche keine gröbere Abweichung, jedoch gleichfalls reichliche Gliederung seitens der Broca-, Supramarginalis-

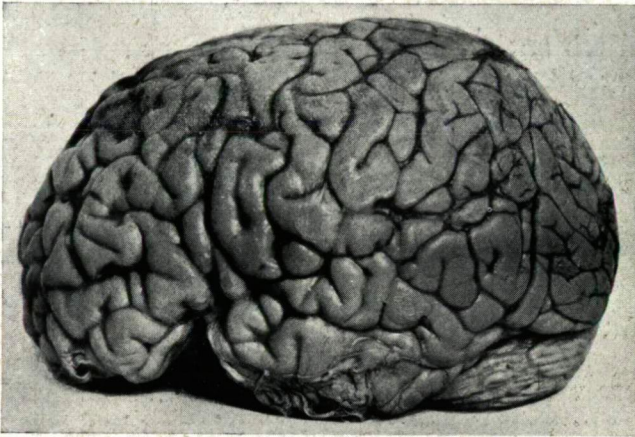


Abb. 64. Stenogyrencephale Oberfläche des Falles I von *Sántha*.

und Angulariswindung, ferner ein auffallend langer Sulcus occipitalis transversus sowie der Übergang der längeren Sylvischen Spalte in die Interparietalisfurche.

Zur *Mikroskopie* übergehend, ist kurz folgendes zu berichten.

Aus den oben dargelegten makroskopischen Eigenheiten geht unleugbar die fehlerhafte *Veranlagung* des Zentralnervensystems bei der infantil amaurotischen Idiotie (*IAI*) hervor. Dies veranlaßt uns im mikroskopischen Bilde sog. *Mikrodegenerationsstigmata* zu suchen. Als solche fand *Schaffer* je einmal das *Picksche* Bündel im Bulbus, einmal Doppelzellen im Spinalganglion, *Sántha* sah entschieden reichlicher im Kleinhirn Bildungsstörungen seitens der Purkinjeneurone (Abb. 65), so heterotope Lagerung und Orientierungsstörungen der Dendriten und anomalen Axonverlauf, Bildungsano-



malien, von welchen *Sántha* nachwies, daß sie ausschließlich als *primäre Dysgenesien* zu betrachten sind. Mit dieser Erkenntnis wird die gänzlich unbegründete und willkürliche Voraussetzung von *Ostertag* und *Schob* zurückgewiesen, daß derartige Mißbildungen durch den Grundprozeß der *IAI* sekundär verursacht würden. Dieser Ansicht ist die *Tatsache* entgegenzuhalten, daß die erwähnten Kleinhirnanomalien ihre Ausbildung bereits im 6.—7. *intrauterinen* (fetalen) Le-

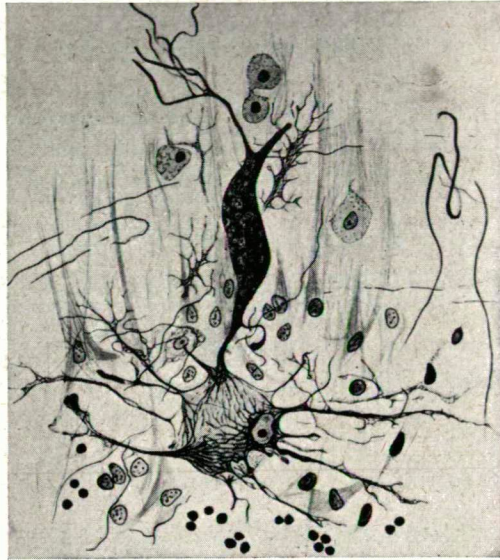


Abb. 65. Dysgenetische Purkinjezelle. Völliges Fehlen der Dendritenorientation. Fall 3 von *Sántha*. — Fibrillenimprägnation nach *Cajal*.

bensmonat erhalten, während der pathologische Vorgang der *IAI* nicht vor dem 6. *extrauterinen* Lebensmonat beginnt! Krankhafte Vorgänge im extrauterinen Leben können wohl pathologische Neuronenveränderungen hervorrufen, jedoch keineswegs Bildungsanomalien, welche allein Produkte der fehlerhaften Anlage sind. „Heraus\_zerrung“ der Purkinjezellen durch eine Sklerose der Umgebung und dadurch bedingte „Verlagerung“ ist mehr Phantasie als wissenschaftliche Tatsache (vgl. S. 27).

Zusammenfassend ist es als eine Tatsache zu verzeich-



nen, daß das Zentralorgan bei der *IAI* wohl Makro- und Mikrodegenerationsstigmen aufweist und somit die eigentlichen pathologischen Veränderungen auf einem von Grund aus schwachen Boden verlaufen. Nur wäre dieser Feststellung entgegenzuhalten, daß der krankhafte Prozeß selbst in seiner Größe und Bedeutung den veranlagten Boden weit überragt, wie dies sofort gezeigt werden soll.

Schon die *Weigertschen Markscheidenpräparate* deuten



Abb. 66. Markscheidenpräparat aus Fall I von *Sántha*; Frontalschnitt in der Höhe des hinteren Drittels des Thalamus.

auf einen schweren, diffusen Prozeß hin, wie dies sehr lehrreich aus den 3 verschiedenen alten Fällen von *Sántha* hervorgeht. Der erste Fall war seinem Verlauf nach ein typischer; Beginn im Alter von 6 Monaten mit körperlichem und geistigem Stillstand, Tod im Alter von 18 Monaten. Der zweite Fall begann ebenfalls im 6. Lebensmonat; da der Tod aber erst mit 22 Monaten eintrat, war der Prozeß hier um 4 Monate älter. Der dritte Fall zeigte mit 8 Monaten die ersten Symptome. Dann unter zunehmendem Verfall, Regungslosigkeit und Krämpfen trat der Tod im Alter von 29 Monaten ein; der Krankheitsverlauf war somit fast um 1 Jahr, genau 11 Monate, länger als im Fall 1. — Bereits im typischen jungen Fall (I)

war die *gesamte* Großhirnrinde entmarkt, jedoch die Marksubstanz zeigte tiefblaue Farbe in allen Großhirnlappen (Abb. 66); im zweiten Fall gesellte sich zu dieser Rindenentmarkung noch im Temporallappen eine beginnende Markdegeneration, während im dritten Fall (Abb. 67) neben völliger Entmarkung

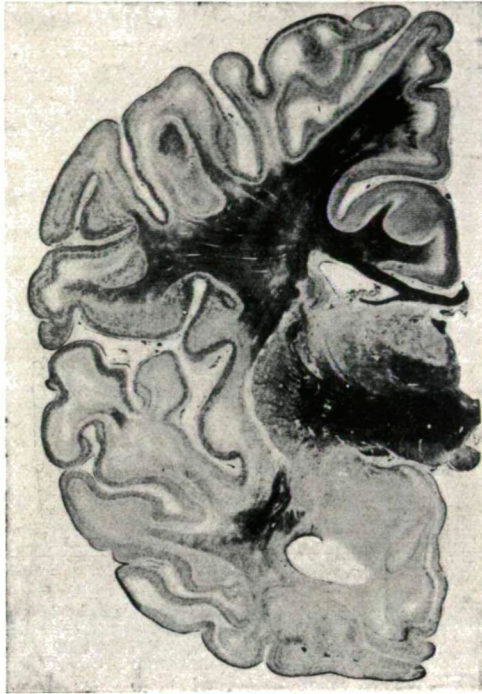


Abb. 67. Markscheidenpräparat aus dem Fall III von *Sántha*. Frontalschnitt in der Höhe des *Luysschen* Körpers. Auffallend ist die starke Marklichtung besonders im Temporallappen; der hintere Kapselschenkel und die Stabkranzfaserung sind stark gelichtet, dagegen ist die extrapyramidale Faserung gut erhalten.

des Temporallappens auch die Frontallappen eine hochgradige Verarmung an Markfasern aufwiesen. Wir sehen aus diesem Verhalten, daß es sich um einen in der Großhirnrinde beginnenden Entmarkungsprozeß handelt, welchem der gleiche progressive Vorgang im Hemisphärenmark folgt. In allen 3 Fällen war der Thalamus im medialen, dorsolateralen und hinteren Abschnitt gleichfalls entmarkt, also an jenen Stellen, welche als „Großhirnanteile“ fungieren.



Auf die Bedeutung dieses Prozesses übergehend möchten wir historisch nur soviel erwähnen, daß ursprünglich *Schaffer*, *Naville*, *H. Vogt*, *Savini-Castani* und *Bielschowsky* an eine *Markhemmung* dachten, doch hatte *Schaffer* bei seinem letzten Fall neben der Markhemmung bereits die *degenerativen Veränderungen* betont. *Sántha* benützte den durch verschiedenes Alter gebotenen Vorteil seiner 3 Fälle und konnte gerade in seinem III. Fall den Nachweis führen, daß es sich um eine progressive Markfaserdegeneration handle, wie dies besonders aus der schweren Degeneration der Sehstrahlung hervorging, da hier in dem entmarkt erscheinenden Strang noch reichlich Fettkörnchenzellen nachgewiesen werden konnten. Richtig sagt daher *Sántha*, daß es sich um eine *sekundär-degenerative Genese der Markdefekte* handle. Auch hinsichtlich der Frage, ob den degenerierten Markzügen ein systematischer Charakter innewohne und ob eine onto-phylogenetische Reihenfolge in denselben zu erkennen wäre, kam *Sántha* zu der Erkenntnis, daß bei *IAI* keine Systemdegeneration vorkomme, welche ihre Erklärung in einer onto-phylogenetischen Labilität dieser Systeme finden könnte, denn man sieht, wie dies vor ihm bereits *Schaffer* bemerkte, viele Ausnahmen von dieser Regel. Hingegen wird uns durch die Befunde die Annahme nahegelegt, daß wir es mit einem sich von Fall zu Fall ändernden Systemfaktor zu tun haben. So sah *Bielschowsky* eine mäßige Lichtung der Opticusfasern bei normal aussehenden zentralen Sehbahnen, hingegen erhob *Sántha* einen gerade umgekehrten Befund: verschont gebliebenes optico-frontales Neuron (Nervi optici) bei völlig entartetem geniculo-occipitalen Neuron (Sehstrahlung). In den *Bielschowskyschen* Fällen erscheinen die ponto-cerebellaren Bahnen normal, die dentato-rubralen dagegen schwer lädiert; bei *Sántha* gerade umgekehrt. Daher äußert sich *Sántha* sehr richtig, daß dieses letztere Verhalten umso überraschender ist, als die dentato-rubrale Faserung das onto-phylogenetisch ältere, „stabilere“ System ist im Vergleich mit dem ponto-cerebellaren.

Oben sagten wir, daß der Entmarkungsprozeß bei *IAI* von der Großhirnrinde ausgeht. In mehr beginnenden, wirklich infantilen Fällen erscheint der Stirn- und Schläfenlappen hochgradig markfaserarm, während die Zentralwindungen

verhältnismäßig faserreich sind. Die genannten Lappen zeigen am *Weigertschen* Präparat eine hellgelbe Rinde, welche ein mit der Oberfläche parallel verlaufender, graulicher Streifen durchzieht; die Marksubstanz ist schmutzig graulich. Mikroskopisch sieht man eine durch spärliche Markfasern gebildete zonale, dann eine ganz faserleere supraradiäre Schicht, schließlich eine schwache Radiärschicht mit nur spärlichen, gelichteten Markstrahlen. Der interradiäre Fülz fehlt vollkommen und die Marksubstanz weist einen äußerst lockeren Markfilz auf. Diesen skizzierten markarmen Faserbau zeigen außer den Frontal- und Temporallappen noch die basalen Windungen, speziell das Ammonshorn, jedoch ist die Rinde auch im Occipitallappen faserarm, wenn die Marksubstanz hier auch besser erhalten erscheint. Fassen wir die Markfaserverhältnisse der Großhirnrinde bei *IAI* zusammen, so läßt sich allgemein soviel sagen, daß *sämtliche Stellen der Hemisphärenrinde einen auffallenden Mangel an Markfasern aufweisen*. Auf die Frage, wie dieser Mangel zustande kam, ob durch Entwicklungshemmung oder durch Entartung, gibt unser erster, durch *Ernst Frey* veröffentlichter Fall eine entscheidende Antwort; *Frey* konnte mit Osmium Myelinschollen sowohl in der Großhirnrinde, als auch in der Marksubstanz nachweisen. Freilich gibt es bezüglich dieser akuten Myelindegeneration auch negative Fälle, welche aber nur so viel bedeuten, daß in letzteren die akute Phase des Prozesses schon überschritten war. Förmlich als Übergang konnte *Sántha* in seinem III. Fall an der entmarkt erscheinenden Sehstrahlung noch Körnchenzellen nachweisen.

Die soeben dargelegte Markfaserdegeneration führte *Schaffer* 1905 bei Mitteilung seines VII. Falles von *IAI* zu einer prinzipiell neuen Erkenntnis, welche darin bestand, daß er an den *Weigertschen* Präparaten schon bei makroskopischer Betrachtung der Großhirnrinde einen mit der Oberfläche parallelen Streifen sah, welcher gleich einem Baillargerschen Streifen die ganze Hemisphäre durchzog. Die auffällige Durchmusterung der Präparate ergab, daß die Rinde in ihrer ganzen Breite mit blaugefärbten Körnchen, welche in Gruppen angesammelt waren, besät war. Der Form und Lage nach ahmten sie genau die Nervenzellen der Rinde



nach, denn man sah typische Pyramiden, ferner fusiforme, multipolare, sternförmige Häufchen solcher bläulicher Körner, welche in der Großhirnrinde ganz bestimmte Schichten bildeten. *Diese Schichten ließen sich leicht als die entarteten Ganglienzellschichten nachweisen, der Baillargersche Streifen entpuppte sich als Lam. granularis interna, und so konnte man nicht mehr daran zweifeln, daß es sich in den gekörnten Zellen*

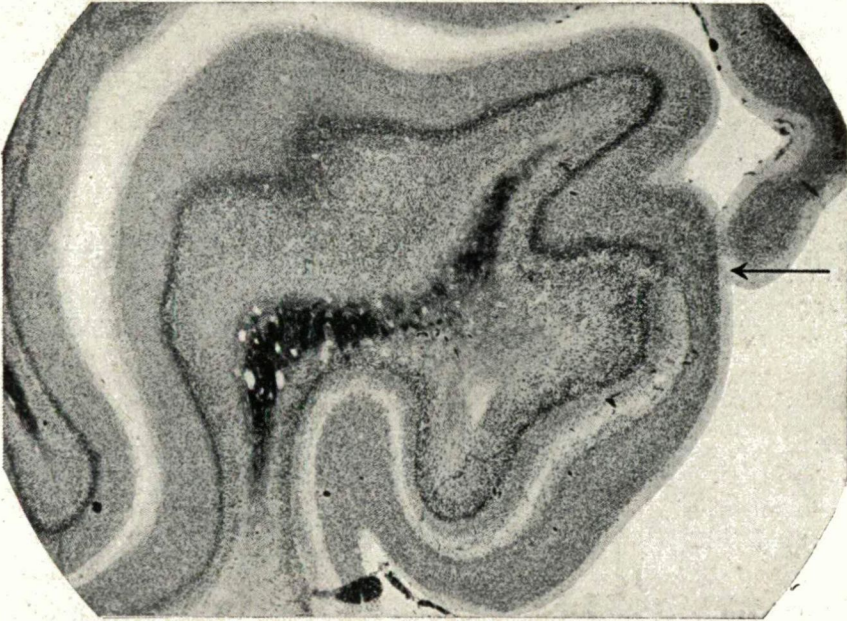


Abb. 68. Gyrus lingualis am *Weigert-Schafferschen* Präparat bei infantil-amaurotischer Idiotie aus einem Fall von *Schaffer*. Die leithinoid entartete Lamina granularis interna (Schicht IV) zeigt bei der Pfeilmarke eine Spaltung in Lam. granularis interna superficialis, profunda und intermedia. Durch letztere 3 Schichten ist bereits die Sehrinde gekennzeichnet. Bemerkenswert ist die vollkommene Entartung der Rinde. Übersichtsbild.

um Ganglienzellen handelte (Abb. 68 und 69). Dieser Befund war deshalb von außergewöhnlicher Bedeutung, weil am Weigertschen Präparat mit einer Leichtigkeit die räumliche Ausdehnung des degenerativen Prozesses zu bestimmen war. Wie *Schaffer* 1905 betonte, haben wir in der Weigert-Wolterschen Färbung eine vorzügliche Methode, welche uns eine leichte Orientierung über die Topographie des krankhaften



Vorganges bei IAI ermöglicht und bereits bei dieser Gelegenheit wurde zuerst durch Schaffer die Tatsache festgestellt, daß von der Großhirnrinde bis zum Conus terminalis hinab eine durchgreifende Nervenzellentartung vorhanden ist.

Bevor wir auf die feineren Einzelheiten dieses Prozesses eingehen, haben wir am Bielschowskyschen *Fibrillenpräparat*

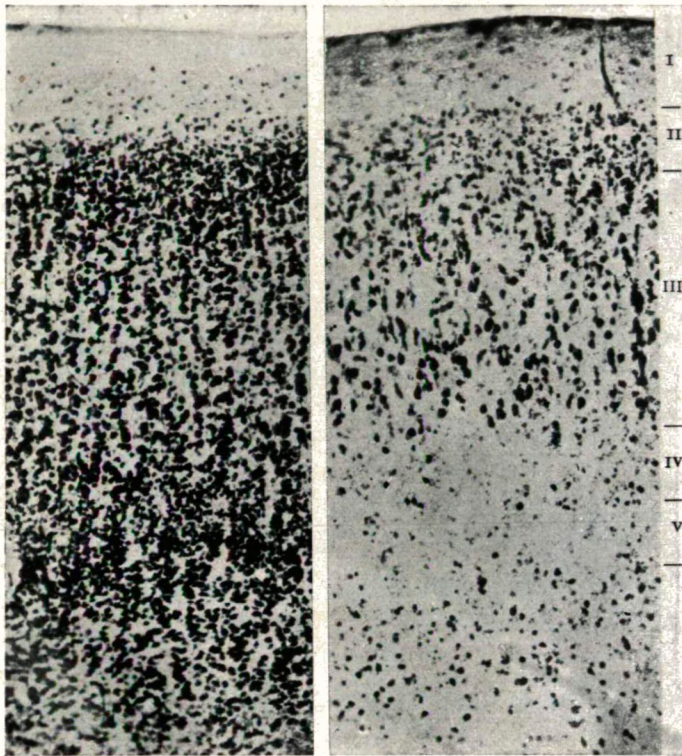


Abb. 69. Übersichtsbild bei stärkerer Vergrößerung als Abb. 68. I. Temporalwindung des Falles I (links) und des Falles III (rechts) von *Sántha*, welche die hämatoxylinaffine ubiquitäre Degeneration der Ganglienzellen vorführt, wobei alle Zellschichten individuell zur Darstellung gelangen. Auffallend ist die Differenz in der Degeneration der zwei Fälle; bei III vorgeschrittener, und hier in den Schichten IV und V am stärksten.

die krankhaften Veränderungen zu verfolgen, dies umsomehr, als die so gewonnenen Befunde für die eben angeführte körnige Degeneration der Nervenzellen förmlich eine Unterlage bieten.



In Abb. 70 bringen wir das typische Fibrillenbild einer kleinen Pyramidenzelle der Großhirnrinde, an welchem folgende Abweichungen von der Norm festzustellen sind. Blähung des Zelleibes zwischen Kern und Apikaldendrit, wodurch der

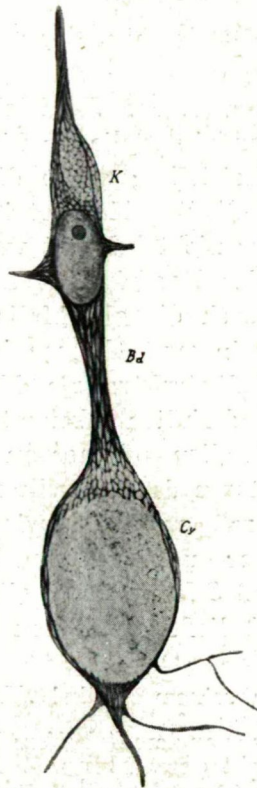


Abb. 70. Fibrillenbild einer kleinen Pyramidenzelle der Großhirnrinde von infantil-amaurotischer Idiotie. Bemerkenswert ist die Schwellung des Zellkörpers zwischen Kern und Apikaldendrit, wodurch der Kern in den gleichfalls aufgetriebenen Basaldendrit (*Bd*) förmlich hineingepreßt wurde. Am letzteren erscheint die typische lokale ballonförmige Schwellung (*Cy*); diese zeigt das angeschnittene Außennetz intakt, das Innennetz bereits detritusartig zerfallen. Aus dem Ballon treten normalkalibrige Dendriten aus.

an und für sich geblähte Zellkern in den Basaldendrit hineingepreßt wurde. Im letzteren ist eine höchstgradige lokale ballonförmige Blähung (*Cy*) nachweisbar, welche anfänglich für die *IAI* fast als spezifisch angesehen und von *Bielschowsky*, *Hassin*, *Kufs* als *Schafferscher Zellprozeß* bezeichnet wurde.

An dieser Blähung sieht man das fibrilläre *Außennetz* angeschnitten. Man erhält so einen Einblick in das Innere der kolossal aufgetriebenen Stelle des Basaldendriten, welche eine körnige Masse aus dem zerfallenen *Innennetz* enthält. Sehr bezeichnend für den Blähungsprozeß ist die in der Abbildung wiedergegebene Tatsache, daß von der zystisch aufgetriebenen kugeligen Stelle des Basaldendriten ganz normal imponierende, ungeblähte Seitenäste abgehen. Vergleichen wir letztere mit der geschwellenen Dendritenstelle, so läßt sich eine 10–20-fache Vergrößerung feststellen; es ist dies eine Erscheinung, welche in diesen Einzelheiten bis dorthin in der Histopathologie des Zentralorgans nicht bekannt war.<sup>1</sup> Diese im Zelleibe und überwiegend in den Dendriten sich zeigende lokale Blähung wird ergänzt durch die gleichfalls *lokale Axonschwellung*, welche *Schaffer* in zwei Formen beschrieb, als dunkel-homogene und als hell-strukturierte Nodosität des Axons. Diese argentophilen Nodositäten bekommt man besonders zahlreich an den Purkinjezellen, seltener an den Rückenmarkszellen zu sehen. Sie ergänzen das Schwellungsbild und beweisen, daß der Blähungsprozeß wohl überwiegend die Dendriten samt Zellkörper seltener auch den Axon betrifft. Hier sei nur ganz kurz bemerkt, daß *Schaffer* anfänglich der Meinung war, der Schwellungsprozeß ließe die Axone frei, doch belehrten

<sup>1</sup> *Josephy* sagt in seinem Artikel „Familiäre amaurotische Idiotie“ im Hb. d. Neurologie 16, S. 394. in einer Fußnote: „Es ist vielfach üblich geworden, nur von dem *Schafferschen* Prozeß zu sprechen; *Spielmeyer* hat mit Recht darauf hingewiesen, daß er gleichzeitig mit *Schaffer* die typischen Befunde beschrieben hat“. — Hier sei noch bemerkt, daß auch *Bielschowsky* und *Kufs* unlängst die Bezeichnung „*Schafferscher* Zellprozeß“ für einseitig erklärten, obwohl eben sie in ihren früheren Arbeiten ausschließlich diese Benennung benützen. — Dem gegenüber betonte ich in meiner Arbeit „Grundsätzliche Bemerkungen zur Pathogenese der amaurotischen Idiotie“, daß es 2 Formen des Schwellungsprozesses bei der amaurotischen Idiotie gibt; die *akute* Schwellung der *infantilen* Form und diese beschrieb in erschöpfender Weise an Fibrillenpräparaten zuerst *Schaffer* und so bleibt diese Form mit vollem Recht der „*Schaffersche* Zellprozeß“, während die von *Spielmeyer* geschilderte *chronische* Schwellungsform der juvenilen Form der „*Spielmeyersche* Zellprozeß“ ist. — Was den geschichtlichen Sachverhalt betrifft, hat *Schaffer* diesen Zellprozeß bereits auf S. 386–392 und 437–448 des Neurol. Centralbl., Jg. 1905, eingehend beschrieben, während *Spielmeyer* nach verschiedenen Sitzungsberichten (Neurol. Cbl. 1905, S. 630 u. 1131) die ausführliche Schilderung erst 1907 (*Nissl-Alzheimers* Arb. Bd 2, S. 193–251) brachte.



ihn die späteren Erfahrungen, daß das Verhalten des Axons im Prozeß kein eigenes sei. Es sei noch erwähnt, daß *Bielschowsky* über die Axonaufreibungen der Ansicht war, dieselben wären „eindeutige Sprossungsphänomene“. Er meinte: „Wir haben es hier keinesfalls mit einer dem *Schafferschen* Zellprozeß gleichwertigen und für das histopathologische Gesamtbild charakteristischen Erscheinung zu tun“. *Schaffer* ist auch heute der Ansicht, daß *der pathologische Prozeß im Neuron bei IAI sich auf die Gesamtheit desselben bezieht* und wir haben keine Veranlassung dem Axon im pathologischen Geschehen eine Sonderstellung einzuräumen.

Zum Schluß wäre die Wirkung der Schwellung auf das fibrilläre Netz noch zu berühren. Es unterliegt keinem Zweifel, daß vermöge der Schwellung einestails Fibrillen faszikuliert, andernteils defaszikuliert werden. Man sieht ja auch auf der Abb. 70 deutlich die strukturenthüllende Wirkung des krankhaften Vorganges, denn die einzelnen Fibrillen und die Knotenpunkte des Netzes werden vermöge des mechanischen Effektes der Schwellung, wenn auch in übertriebener Weise, so doch überzeugend dargestellt.

Die durch die Fibrillenmethode sichtbar gemachten auf Bergewöhnlich großen Aufblähungen sowohl des Zelleibs als auch der Dendriten führen natürlich zu der Frage: wodurch werden diese äußerst bezeichnenden Erscheinungen bedingt? Da kann es nur eine Antwort geben: eine lokale Flüssigkeitsaufnahme dürfte den Ausschlag geben, denn diese läßt die mächtigen lokalen Dimensionen am leichtesten begreifen. Wir wollen hier den Schwellungsvorgang *allein bei der IAI* berücksichtigen, und möchten einleitend bemerken, daß dieser von *Spielmeyer* und *Bielschowsky* anders bewertet wurde als von *Schaffer*. Speziell *Spielmeyer* schilderte die äußerst sinnfälligen, mächtigen, lokalen dendritischen, wie die hochgradigen Zellkörperblähungen der *IAI* als „Ablagerungen in der Ganglienzelle“. Er erblickte daher das wesentlichste Merkmal der Ganglienzellveränderung in der Einlagerung abnormer Zelleibsubstanzen, worin die *IAI* sich auszeichne. Mit dieser Ansicht *Spielmeyers* übereinstimmend erklärte *Bielschowsky*, daß die körnige Speicherung „erst sekundär zu einem mehr-

minder beträchtlichen Schwellungszustand der betroffenen Zellgebilde führt“.

Um den *wahren* Sachverhalt festzustellen, wählen wir zum Ausgangspunkt die *Weigertschen* Präparate, welche eine mit *Hämatoxylin* färbbare *Körnelung* im Zellkörper zeigen, und so richtete sich *Schaffers* Bestreben auf eine möglichst *vollkommene* Darstellung der sog. *hämatoxylinaffinen Körner*. Dieses Ziel erreichte er durch die Hyperchromierung der Schnitte, wozu ihn die Überlegung drängte, daß bereits für die normale Hämatoxylinfärbung eine vorausgehende gute Chrombehandlung notwendig ist, denn je stärker die Chrombeize, umso vollkommener Markscheidenfärbungen sind zu erhalten.

Die Hyperchromierung geschieht nach *Schaffers* Vorschrift folgendermaßen. Man beizt in 5% Kaliumbichromatlösung bei Brutschranktemperatur kleine, 0,5–1 cm dünne Stückchen aus dem Großhirn, Kleinhirn oder Rückenmark 2–3 Monate hindurch. Je länger, umso sicherere Resultate hinsichtlich der distinkten Darstellung der Degenerationsprodukte in den Nerven- und Gliazellen werden erzielt. Nun folgt eine etwa 1–2 Wochen dauernde Celloidin-, hernach Paraffineinbettung. Etwa 6 Mikren starke Schnitte kommen auf den mit Eiweißglycerin bestrichenen Objektträger und nach gehörigem Haften legt man die Schnitte von neuem in 5% Kaliumbichromatlösung in den Thermostat für 3–7 Tage. Nun gutes Auswaschen, Färbung nach Weigert-Kultschitzky im Brutofen 24–48 Stunden hindurch und nach mehrstündigem Auswaschen *Pälsche* Differenzierung; schließlich warmes und gesättigtes Lithiumbad, bis die Schnitte tiefblau werden. Nach gründlicher Auswässerung Kontrastfärbung mit Säurefuchsin, Eosin oder Pikrofuchsin, kurzes Wasserbad, Alkohol, Xylol, Balsam.

Die mit angegebener Methodik behandelten Präparate zeigen folgendes, wie dies *Schaffer* in seiner Arbeit über die engeren Verhältnisse der Ganglienzellschwellung bei *IAI* ausführte.

Es gibt Ganglienzellen, welche eine hochgradige Schwellung zeigen und *Degenerationskörner gar nicht oder höchstens in sehr spärlicher Zahl enthalten*. (Abb. 71 bei 1). Die Schwellung gibt sich in einer Abrundung der Konturen und in der Dislokation des Kerns kund; letzterer wird entweder randständig oder in den Apikaldendrit der geschwellenen Pyramidenzelle hineingedrängt. Mit Eosin oder Säurefuchsin wird ein intraganglionäres, spongioplasmatisches Netz gefärbt, des-

sen Lücken mit einer strukturlosen, homogenen plasmatischen fuchsinophilen Masse, dem Cytoplasma oder Hyaloplasma, ausgefüllt sind. Wohl gibt es 10–20 kleine, mit Hämatoxylin sich tiefblau färbende Körnchen, doch bilden diese vermöge ihrer Spärlichkeit sowie Kleinheit gegenüber der hoch- ja höchstgradigen Schwellung des Zellkörpers eine verschwindende Erscheinung. *Weil die Dominante der Nervenzellveränderung in der Blähung des Zelleibs und im Klaffen der spon-*

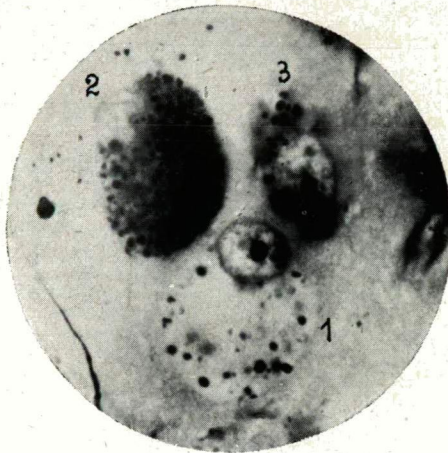


Abb. 71. Quellung (1) und Fällung (2) der Rindenzellen bei IAL. Färbung nach Weigert-Schaffer.

gioplasmatischen Netzlücken (s. hierüber näheres am Fibrillenpräparat) besteht, sehen wir vor uns eine Erscheinung, welche ihre zwanglose Erklärung in der Aufquellung des kolloidalen Hyaloplasmas finden dürfte.

Dann gibt es Ganglienzellen, welche neben gleichstarker Schwellung schon zahlreichere und feine Degenerationskörner aufweisen und zwar findet man diese mehr im peripheren Abschnitt des Zellkörpers. Allerdings wird auch bald das Zentrum besetzt, wobei die anfänglich kleinen Körner zunehmend größer und derber werden, ja schließlich die polygonalen Netzlücken ganz ausfüllend, selbst von der runden in die mehrreckige Form übergehen und nun den Zelleib vollbesetzen. Es handelt sich um einen fortlaufenden Prozeß inbezug auf die Anreicherung mit ursprünglich fuchsinophilen, später



hämatoxylinaffinen Körnern und deren zunehmender Vergrößerung im Zellkörper, während die Schwellung schon vom Anfang an maximal ist. *Es ist eine Tatsache, daß höchstgradige Schwellung mit fehlenden oder äußerst spärlichen Körnern einhergeht* (Abb. 72) und erst die später stattfindende *allmähliche* Anreicherung samt Vergrößerung der einzelnen Körnern zu dem *Vollbild* des Prozesses führt. Wie hierauf sehr richtig *Sántha* hinwies, kommt die reine oder anfängliche



Abb. 72. Vier eng benachbarte Rindenzellen, welche die Quellung und Fällung in verschiedenen starker Ausbildung darstellen. — *a* Quellung mit ganz beginnender Fällung, *b* kleinere und runde, *c* größere und runde, *d* große und polygonale hämatoxylinaffine Körner. Infantil-amaurotische Idiotie. Färbung Weigert-Schaffer.

Schwellung an gewissen Abschnitten des Zentralnervensystems überzeugend dadurch zur Darstellung, daß nach seiner an 3 reinen *Tay-Sachs*-Fällen gemachten Erfahrung „der *Schaffer*-sche Zelldegenerationsprozeß“ in den zentralen vegetativen Kernen, hauptsächlich im Nucl. supraopticus und paraventricularis im Vergleich zu anderen Gebieten des Zentralorgans eine auffallende Verspätung aufweist. In solchen Zentren fanden sich unter den fast völlig normalen bzw. schon mit praelipoiden Körnchen reichlich beladenen Zellen in gar nicht geringer Zahl solche sehr deutlich ja mächtig geschwollene Exemplare ohne jede Spur von hämatoxylinaffiner Körnelung oder nur mit ganz bescheidener, deren Körnelung aber mit

dem Grad der Schwellung in gar keinem Verhältnis war. Aus diesem Hergang ist es ersichtlich, daß die Schwellung, d. h. Aufquellung des Hyaloplasmas das *Primäre*, die Anfüllung mit Körnern das *Sekundäre* des krankhaften Nervenzellprozesses darstellt und somit ist die oben erwähnte Ansicht von *Spielemeyer* und *Bielschowsky* unhaltbar. Wir betonen, daß nur *nach* der *primären Quellung* die *sekundäre Fällung* erfolgt, wofür die Tatsache spricht, daß in ein und demselben mikroskopischen Gesichtsfelde *eng benachbart* Nervenzellen vorkommen, welche bei *gleichgroßer Schwellung* körnerfrei bzw. körnervoll sind. Solche Bilder lassen nur eine einzige Auffassung zu, daß nämlich auf eine primäre Aufquellung des Hyaloplasmas sekundär die Ausscheidung von hämatoxylinaffinen Körnern erfolgt, denn anders ist die maximale körnerlose Aufdunsung nicht zu begreifen. Also: *zuerst Quellung und erst hierauf Fällung*. — Ganz übereinstimmend äußert sich *Tschugunoff*: „Vorerst kann ich mich mit *Schaffer* darin einverstanden erklären, daß die Schwellung eine primäre Veränderung der Nervenzelle darstellt, vielleicht auch die Hypertrophie des interfibrillären Protoplasmas derselben (degenerative Hypertrophie des Hyaloplasma *Schaffers*). *Tatsächlich sind in unserem Falle häufig aufgedunsene und deformierte Zellen aber ohne Veränderung des fibrillären Apparats und die Erscheinung einer körnigen Masse zu bemerken. Das feinfasrige Netz solcher Zellen ist nur ausgedehnt und ihre Maschen erweitern sich besonders an der Peripherie der Zelle.*<sup>1</sup> Dabei verschiebt sich der Kern zur Peripherie“.

Nachdem wir den Prozeß der primären Quellung und sekundären Fällung vorführten, möchten wir mit Betonung darauf verweisen, daß die Quellung nur eine einleitende kurz dauernde Veränderung darstellt, denn der Übergang in die Fällung ist ein sehr rascher. Dies geht daraus hervor, daß wir die Quellung nur recht spärlich aber sicher vorfinden, denn die erdrückende Mehrzahl der Ganglienzellen ist bereits im Stadium der Fällung. Ferner möchten wir darauf aufmerksam machen, daß nur die ganz frischen Fälle von *IAI* die Quellung zeigen, welche mit dem 6. Lebensmonat beginnen und mit 1½

<sup>1</sup> Durch uns unterstrichen.

Jahr zum Schluß gelangen (wie z. B. Fall I von *Sántha*), während die langgezogenen Fälle — namentlich Beginn mit 8 Monaten, Verlauf länger dauernd, Ende mit dem 2. Jahre — die Quellungsphase zumeist bereits vermissen lassen.

Die soeben geschilderte und wegen ihrer Hämatoxylinaffinität als *lezithinoide* oder *praelipoide Degeneration* bezeichnete Veränderung der Rindenzellen weist ein sehr beachtenwertes topographisches Moment auf. Diese Degeneration wurde nämlich



Abb. 73. Sympathische Ganglienzelle aus der Submucosa des Dickdarms in voller Entwicklung der hämatoxylinaffinen Fällungsphase. Infantil-amaurotische Idiotie. Färbung Weigert-Schaffer.

nicht allein sich auf das ganze animale Nervensystem (Hirn-Rückenmark, extraspinal-cerebrale Ganglien — *Schaffer*, *Bielschowsky*), sondern auch auf das gesamte vegetative Nervensystem (Abb. 73) (*Bielschowsky*, *Tschugunoff*, *Marinesco*, *Sántha*) erstreckend nachgewiesen, womit wir vor einer äußerst wichtigen Tatsache der Nervenpathologie stehen: *Milliarden von Ganglienzellen sind gleichmäßig erkrankt!* Die Bedeutung dieses Befundes läßt sich darin erkennen, daß der Degenerationsprozeß einen auf das gesamte Neuroektoderm, namentlich auf dessen neuronale Elemente sich ausbreitender Krankheitsvorgang und *in dieser Form eine Keimblattkrankheit* darstellt. *Sántha* fügt dieser prinzipiellen Erkenntnis noch die interessante Tat-



sache hinzu, daß die Geschmacksknospen und der Chromaffinapparat am pathologischen Prozeß nicht teilnehmen; nun betont er die wichtige Tatsache, daß die Geschmacksknospen sekundäre Sinneszellen sind, d. h. Elemente, welche wie primäre Sinneszellen funktionieren, aber entwicklungsgeschichtlich epitheliale und nicht neuroektodermale Abkömmlinge sind. Hinsichtlich der Chromaffinzellen verweist *Sántha* wohl auf den gemeinsamen Ursprung mit den sympathischen Ganglien, doch betont er die Trennung beider Zellarten vermöge verschiedenartiger Differenzierung ektodermaler Elemente und so folgert er: „Also erstreckt sich der *Schaffersche* Zelldegenerationsprozeß, obgleich er die Nerven Elemente absolut ubiquitär betrifft, nicht auf sämtliche Abkömmlinge der Markplatte, sondern nur auf diejenigen ganglionärer Natur. Woraus sich ferner ergibt, daß wir hier einer an Ganglienzellen engstens gebundenen Heredodegeneration gegenüberstehen“.

Bei diesem Prozeß erblickte auch *van Bogaert* den Kern in der absolut ubiquitären Degeneration, denn er sagte 1934: „Si les travaux de Warren-Tay et de Sachs avaient créé dès 1896, une entité clinique parfaitement définie, son autonomie morbide ne devint irrécusable qu'au moment où Schaffer décrit pour la première fois la „dégénérescence utriculaire“, image histopathologique constituant un véritable critère diagnostique“.

Anschließend an die praelipoide Degeneration der geschwollenen Nervenzellen bei *IAI* wäre an dieser Stelle darauf zu verweisen, daß lecithinoide, hämatoxylinaffine Körner in degenerierten Nervenzellen, wie dies *Környey*, *Lehoczky* und *Hechst* zeigten, aus den verschiedensten pathologischen Quellen stammen können. So fand *Lehoczky* bei Meningitis tuberculosa Nervenzellen, die mit lecithinoiden Körnchen beladen waren. Obwohl diese Körnchen färberisch und morphologisch dasselbe Aussehen wie die hämatoxylinaffinen Körner der *IAI* hatten, ist es doch ein differenzierendes Moment, daß die Nervenzellen nur sehr schwach oder gar nicht gebläht erscheinen und die Dendriten ganz unverändert bleiben. *Környey* fand in der Rinde einer Tuberkulosekranken, die an Amyloidose starb, ebenfalls lecithinoide Körner, besonders in der atrophischen Inselrinde. Besonders hob *Lehoczky* das differenzierende Moment hervor, daß die Anhäufung von solchen

Körnern die normalen Zelleibkonturen ganz unberührt läßt. Aus diesen Befunden ersehen wir, daß die tinktorielle und morphologische Gleichheit der Degenerationskörner zur Diagnose einer IAI noch keineswegs genügt. Man kann daher diese nicht für die Wesensgemeinschaft zweier Krankheiten wie *Tay-Sachs* und *Niemann-Pick* verwerten, wie dies *Bielschowsky* wollte, „weil die Gewebszellen aller erkrankten Organe in ganz gleichsinniger Weise verändert sind“, nämlich in der Form von phosphatiden (lecithinoiden) Körnern. (Näheres hierüber s. noch bei der Wesenscharakteristik der IAI).

Mit den so sinnfälligen prälipoiden Körnern im Zelleibe hielten wir die Degenerationsprodukte für erschöpft, als uns dann *Sántha* in den letzten Jahren belehrte, daß es noch eine Art von intrazellulärer Entartungserscheinung gebe. Diese besteht in homogen-kugeligen *argentophilen Inklusionen* überwiegend in den Purkinjezellen, welche hier 1927 zuerst *Somoza* sah und für einen zweiten Zellkern hielt. Doch bereits im nächsten Jahre gelang es *Sántha* nachzuweisen, daß es sich nicht um Kerne handelt, sondern um Degenerationsprodukte, welche sich Lipoidfärbungen wie auch Amyloid- und Protagonreaktionen gegenüber refraktär verhielten. Die mit *Bielschowskys* Methode imprägnierbaren kugeligen Gebilde liegen ausnahmslos in Ganglienzellen und niemals in Gliaelementen. Sie ließen sich in den Purkinjezellen in jedem untersuchten Falle nachweisen; sie sind am häufigsten im Zelleibe gewöhnlich zentral gelagert, liegen aber auch oft in den lokal geblähten Dendriten. *Sántha* fand diese Gebilde noch im Griseum pontis, im Nucleus lateralis oblongatae (s. Abb. 74) sowie auch in der Frontalrinde seines dritten Falles. Er verweist auf den abweichenden Chemismus gegenüber den lipoiden Stoffwechselprodukten der IAI. Diese argentophilen Kugeln können nach ihm auch bei völligem Schwund der Ganglienzelle als frei im Gewebe liegende Körper existieren, woraus folgt, daß es sich um eine schwer abbauende Substanz handelt, welche mit den *Schafferschen* lipoiden Körnern nicht zu identifizieren ist. *Sántha* verwies in seiner ersten Arbeit über die argentophilen Kugeln darauf, daß diese proteinartig wären; sie färben sich mit Eosin, van Gieson und Toluidinblau (schwach), sind refraktär dem Weigertschen Hämatoxylin gegenüber, zeigen

keine Jodreaktion, Methylviolettmetachromasie, noch Kongoaffinität, hingegen färben sie sich lebhaft rot mit Säurefuchsin und Karbolfuchsin, schließlich erweisen sie sich stark argentophil. Aus diesen Reaktionen schließt *Sántha*, daß es sich nicht um eine Amyloidsubstanz handle, welche doch mit Rücksicht auf die kugelförmigen Ablagerungen in erster Linie in Frage käme. Mit Rücksicht auf die *Argentophilie* meint *Sántha*, daß es sich um eine *proteinartige Substanz* handle.

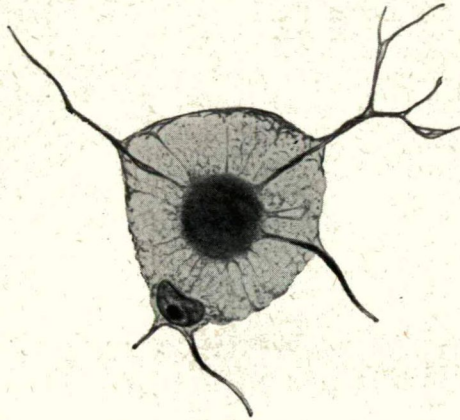


Abb. 74. Argentophile Inklusion einer Ganglienzelle der Obolonga bei infantil-amaurotischer Idiotie. Hochgradige Schwellung des Zellkörpers, wodurch der Kern stark seitlich verlagert und plattgedrückt wurde; im Zentrum des Zellkörpers eine homogene argentophile Kugel. Fibrillinenprägnation.

Dabei weist er darauf hin, daß seine Inklusionen nicht mit jenen bei der Myklonusepilepsie zu verwechseln sind, denn letztere weisen entschieden eine Verwandtschaft zu den Amyloidkörpern auf. Auch sind sie nicht mit den von *Spielmeyer* in einem Falle von zunehmendem Schwachsinn, kombiniert mit Muskelatrophie des Oberarms, gefundenen Inklusionen identisch, denn letztere haben einen radiären Bau. — Zum Schluß wäre also hervorzuheben, daß die Ganglienzellen bei der IAI eine zweifache Degeneration erleiden: erstens und überwiegend die lipoiden, zweitens die proteinartige Degeneration, doch erscheint letztere, wenn auch von der Großhirnrinde bis in das verlängerte Mark hinab, so doch bei weitem nicht so ausgebreitet und generell wie erstere.



Nachdem wir im obigen einen absolut diffusen, daher ubiquitären Degenerationsprozeß der neuronalen Elemente darlegten, ergibt sich von selbst die Frage nach dem Verhalten der *Glia*. *Schaffers* ursprüngliche Auffassung ging dahin, daß die Cajalsche protoplasmatische *Glia* eine in Dunsung, Körnelung und Vakuolenbildung sich äußernde schwere Degeneration erleide, wobei die an den Gefäßen haftenden Gliafüße manchmal gigantisch anzuschwellen pflegen, bevor es zum

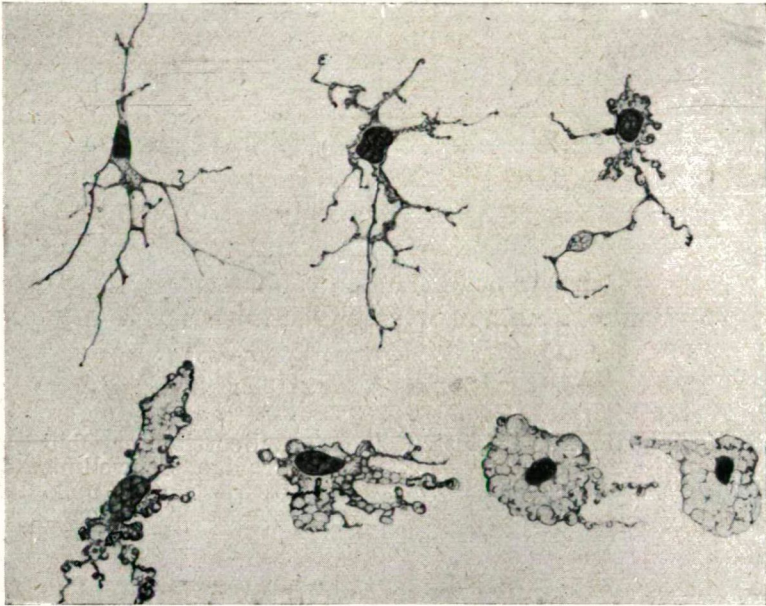


Abb. 75. Verschiedene Etappen der Umwandlung der Mikroglia in Körnchenzellen vom Ammonshorn des Falles II von *Sántha*. *Penfield*-Präparat.

Gliadetritus kommt. — Zugleich ist das massenhafte Auftreten von gliogenen Körnchenzellen bemerkbar, wodurch sich der Abbauprozess kundtut. *A. Westphal* hob „die fast ubiquitäre Erkrankung der Gliazellen“ hervor; Gliarasen fehlen vollkommen, daher ist die fasrige *Glia* nicht besonders beteiligt. *Schaffer* schrieb zwei Momenten Bedeutung zu: 1. der allörtlichen Degeneration, 2. der rapid, bis zum Tode verlaufenden Erkrankung der *Glia*. — Er hielt die Makroglia aus demselben Grunde

für krank wie die Ganglienzellen, erblickte daher in dieser eine „Eigenerkrankung“.

Auf Grund eingehender Untersuchung von 3 reinen Fällen der *IAI* kam *Sántha* zu dem Ergebnis, daß in der Abbautätigkeit der Glia die Oligo- und Mikroglia sich ganz gleichsinnig verhalten, und betont: „...daß einerseits beide Gliaarten anscheinend zu gleicher Zeit, in der frühesten Phase des Abbaues in Aktion treten, und anderseits zwischen *Hgl* (Hor-

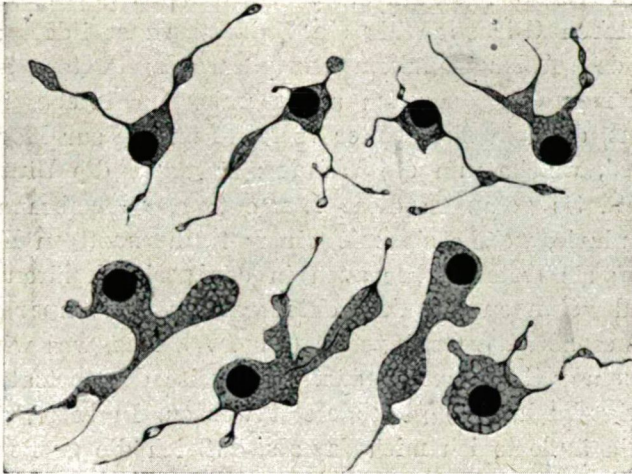


Abb. 76. Verschiedene Umwandlungsformen der Oligodendroglia.  
Fall II von *Sántha*. Penfield-Präparat.

toga-Glia) und *Ogl* (Oligodendroglia) in bezug auf die Färbbarkeit der Fettkörnchen, also im Chemismus, überhaupt keine Unterschiede zu erkennen sind. Danach scheint es uns nicht gerechtfertigt, der einen oder der anderen Gliaart an dem Abbauprozess eine primäre oder sekundäre Rolle zuzusprechen“ (Abb. 75, 76). Hinsichtlich der Makroglia bemerkt *Sántha* sehr richtig, daß es sich um die Bilder der Monstreglia handelt, bei welchem Vorgange sowohl Hyperplasie als auch Hypertrophie in Erscheinung treten. Er schildert dieselben Gebilde, welche ich bereits 1905 beschrieb: mächtige Gebilde mit opakem Zellkörper und geschwollenen Dendriten, welche nur selten verfasern. Solche Gliazellen kommen auch in der



Nähe von Erweichungen wie auch überall dort vor, wo ein durch Gewebszerfall verursachter pathologischer Reiz auftritt, und ein solcher Reiz ist eben bei der *IAI* in der Großhirnrinde durch die hochgradige Parenchymdegeneration gegeben. Daher meint *Sántha* mit Recht, daß die Veränderungen der Makroglia als Begleiterscheinung des sich an den Ganglienzellen abspielenden Grundprozesses aufzufassen sind, und die Monstergliabildung sei eine Reaktion auf den durch hochgradigen Untergang von Ganglienzellen bedingten pathologischen Reiz.

Hier möchte ich noch erwähnen, daß ich bereits 1918 die sog. apolaren Gliazellen als die *Wanderglia* schilderte; diese ist mit den Abbauprodukten besetzt, welche letztere als den degenerierten Ganglienzellen angeschmiegte Gliazellen in sich aufnimmt, dann in sich weiter verfettet und so zur Körnchenzelle wird, welche nun die Wanderung gegen die Blutgefäße zu antritt. So gelangen diese Elemente zur Membrana gliae perivascularis, welche sie mit einem füllhornartigen Fortsatz passieren; sie treten daher auch in den perivaskulären Raum über und gelangen aus dem ektodermalen Nervenparenchym in das mesodermale Gefäßsystem (Abb. 77). Das, was wir nach *Cajal* apolare Glia nennen, dürfte teilweise der fortsatzarmen Glia (Oligodendroglia) gleichgesetzt werden. In bezug auf die Makroglia äußerte ich mich damals, daß ich die großen Gliazellen bei der *IAI* mit den Monstergliazellen identifiziere, „wie sie etwa in der Nähe von Erweichungen, an Stelle von durch Gewebszerfall gegebenem Reiz (z. B. auch bei seniler Demenz), massenhaft vorkommen“.

Das Gefäßsystem zeigte in unkomplizierten Fällen der *IAI*, am Hämatoxylin-Eosinpräparat wie bei van Gieson-Färbung, absolut normale Wandverhältnisse; allein die Besetzung der perivaskulären Räume durch die gliösen Abräumzellen war von der Norm abweichend, doch sehen wir darin nichts Primärvaskuläres, sondern die Folge des Abbauvorgangs des primär kranken Nervenparenchyms.

Wir möchten unsere morphologischen Befunde mit den oben erwähnten sog. *Anlagezeichen* beschließen. Meiner ursprünglichen Ansicht, das Zentralnervensystem bei der *IAI* biete keine Zeichen einer Anlageschwäche, haben später einige Fälle meiner Beobachtungen widersprochen. Denn man sieht,



wenn auch selten, eine pithekoide Gestaltung der Hemisphärenoberfläche, ferner im Rückenmark den fötalen *Hisschen* Sulcus cylindricus in einem oder beiden Seitensträngen. Nehmen wir hierzu noch die klaffende *Sylviusse* Spalte, so ist festzustellen, daß Bildungsabweichungen, sei es in der Form von Tierähnlichkeit, sei es als fötale Remanenzen, nicht aus-

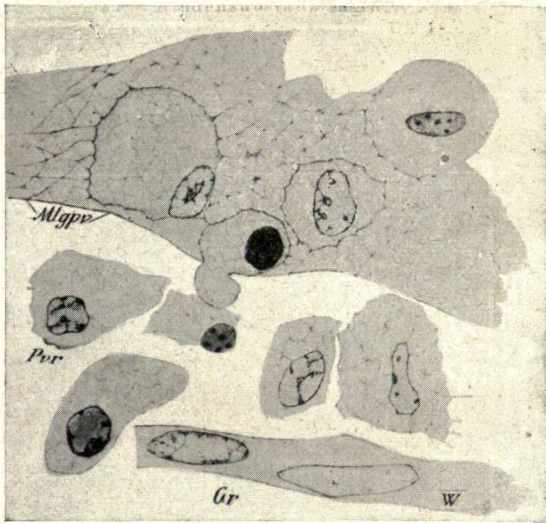


Abb. 77. Zeichnung aus der Großhirnrinde von infantil-amaurotischer Idiotie, welche die Wanderung der gliösen Elemente zeigt. — *Mlgpv* Membrana limitans gliae perivascularis, *Pvr* perivaskulärer Raum, in welchem sich 5, die gliöse Grenzhaute bereits passierte grobgitterige Körnerzellen befinden; eine solche Körnerzelle, ausgezeichnet durch seinen tiefgefärbten Kern, passiert eben die Grenzhaute. — *w* Kapillarwand mit Endothelkernen, *Gr* Gefäßraum. *Van-Gieson-Färbung*.

geschlossen sind. Nun sind diese Anlageschwächen nicht zahlreich, so daß die subnormale Veranlagung morphologisch selten zur Geltung gelangt. *Sántha* sah in seinem ersten und dritten Falle Polygyrie ohne Mikrogryrie (vgl. Abb. 64); in seinem zweiten Falle war die auffallend reichliche Furchenbildung beiderseitiger Orbitalgegenden bemerkenswert. — Als Mikrostigma schilderte *Schaffer* Zwillingszellen im Spinalganglion; derartige Zeichen in der Großhirnrinde dürften wegen der hochgradigen Degeneration und Schwellung der hierortigen

Ganglienzellen zu entdecken weniger möglich sein. Im Kleinhirn sah *Sántha* dysgenetische Purkinjezellen (Vgl. Abb. 65).

Nachdem wir in obiger Darstellung die Histopathologie der *IAI* mit unseren modernen technischen Verfahren vorführten, möchten wir nun die einzelnen Züge des gefundenen Bildes kurz zusammenfassen und unser Augenmerk auf die Ausarbeitung der *Wesenscharakteristik* der *IAI* richten.

*Makromorphologisch* kann es wohl Zeichen der gestörten Entwicklung (s. o.) geben, welche aber keineswegs reichlich vorkommen, daher auch mit dem imposanten histopathologischen Befunde nicht in eine wirksame Parallele zu setzen sind.

*Mikromorphologisch* beherrscht den Plan der Erkrankung die hoch- bzw. höchstgradige hyaloplasmatische Schwellung, welche mit der Ausbildung der Degenerationsprodukte prälipoider und argentophiler Natur einhergeht. Die Glia nimmt nicht primär, sondern sekundär am Prozeß teil; einerseits die Makroglia sekundär reaktiv, andernteils die Wanderglia abbauend und transportbesorgend. Diese neuronale Erkrankung der *IAI* ist ubiquitär und generell, denn nicht allein das animale, sondern auch das vegetative Nervensystem ist ganz gleichartig und gleichmäßig beteiligt. In diesem Prozeß verhalten sich die mesodermalen Elemente (Häute und Gefäße) im Sinne einer primär aktiven Erkrankung ganz negativ, denn die Lymphspalten der Gefäße besorgen rein passiv die Bearbeitung der seitens der gliösen Körnerzellen hierher geschafften Abbauprodukte. Aus diesen Wesenszügen des Prozesses ergibt sich das Bild der reinen *neuroektodermalen Elektivität*, denn es erkranken ausschließlich die Ganglienzellen samt Fortsätzen. Das Besondere dieses Prozesses ist, daß *im gesamten Nervensystem* keine einzige Nervenzelle unberührt bleibt und außerdem alle Nervenzellen *gleichartig* erkranken. Es handelt sich um einen mächtigen *Wahlvorgang*, welcher *vermöge seines reinsten neuro-ektodermalen Charakters* unsere Aufmerksamkeit auf die *Genese* des Prozesses lenkt, womit wir zur *Wesenscharakteristik* gelangen.

Dieser reine neuro-ektodermale Charakter der *IAI* führt uns zum Begriff der *Keimblattkrankheiten* (*K. Schaffer* und *K. H. Bauer*), worunter wir solche elektiven Krankheiten

verstehen, in welchen sich während des ganzen und unkomplizierten Verlaufs die *ausschließliche* und *primäre* Erkrankung der Elemente eines der drei Keimblätter als Substrat nachweisen läßt. K. H. Bauer hat als mesodermale Keimblattkrankheit die Osteogenesis imperfecta angeführt, in welcher an den Zähnen die mesodermale Pulpa schwer verändert ist, hingegen die ektodermale Schmelzleiste mit ihren Derivaten sich vollkommen normal verhält und in dieser Ausbildung ein überzeugendes Beispiel der elektiven und rein mesodermalen Affektion bietet. Beispiele für ektodermale, genauer neuroektodermale Wahlkrankheiten wiesen wir oben in der Form von hereditär-systematischen Nervenkrankheiten nach; hier erkranken ausschließlich neuroektodermale Elemente im Zentralnervensystem. Solche Keimblattkrankheiten entwickeln sich nur hereditär und familiär, also auf streng endogener Grundlage, und so wäre eine Keimblattkrankheit zu bestimmen als das hereditär-familiäre, daher streng endogen-primär bedingte elektive Ergriffensein ausschließlich bestimmter Keimblattabkömmlinge. Bei der IAI ist die spezifische Elektivität des Prozesses im Gegensatz zu den heredofamiliären Systemkrankheiten, wo die Affektion auf 1, 2 oder 3 segmentäre Ursprungszentren begrenzt ist, eine absolut diffuse, eine *allsystematische*, denn keine Nervenzelle des gesamten Zentralnervensystems bleibt unberührt vom selben krankhaften Prozeß, womit die generelle Ganglienzellaffektion gegeben ist. — Schaffer betont neben der exklusiv nervenzelligen Erkrankung als *Positivum* noch ein wichtiges *Negativum*, und dies ist die mesodermale Intaktheit. Weil nun die heredofamiliären Nervenkrankheiten ausschließlich auf neurocytärer Affektion beruhen, bezeichnete Schaffer die Erkrankungsform als eine neurocytogene, daher kommt in diesem Vorgang die *Neurocytogenie* zum Ausdruck. Diese Art der Ganglienzellerkrankung, weil endogen bedingt, können wir uns nur als entwicklungsgeschichtlich bedingt vorstellen, in welcher Auffassung der streng familiäre Zug entscheidend ist. Wir machen daher im allgemeinen biologischen Sinne die Annahme einer *elektiven biogenetischen Schwäche der Ganglienzellen*, aus welcher *Abiogenese* zu bestimmten Zeitpunkten in gewissen Familien (Homochronie) das Absterben, die *Abio-*



*trophie* der Ganglienzellen beginnt; die Pathogenese ist eine rein gangliozelluläre.

Die histopathologischen Befunde beweisen die Tatsache, daß die *IAI* eine hereditäre degenerative Erkrankung des Nervensystems ist, um so mehr, als die klinischen und Sektionsbefunde nicht auf eine anders geartete Krankheit seitens der inneren Organe hinwiesen. Nun bedeutete es eine scharfe Wendung in dieser Lage, als *Bielschowsky* in einem mit *Hamburger* veröffentlichten Falle die *IAI* mit der *Niemann-Pickschen Splenohepatomegalie* vereint antraf. Diese Krankheit besteht in einer Lipoidstoffwechselstörung konstitutioneller Natur als Erkrankung des reticulo-endothelialen Stoffwechselapparats und wird durch Makro- und Mikrozeichen gut gekennzeichnet. Makroskopisch: Leber-Milzschwellung, vergrößerte Lymphknoten, Knochenmark hyperplastisch, usw.; mikroskopisch: Vorkommen der Pickschen Schaumzellen in der Milz, ferner in den von diesen überströmten inneren Organen, darunter auch im Zentralnervensystem, usw. Es komme infolge eines Überangebots von Lipoid zu einer Überladung der physiologischen Speicherungsorgane, in erster Linie des Retikulo-Endothels, doch bald auch aller Zellen des Organismus. Dieser Pickschen Auffassung widersprechend gibt es eine andere Ansicht, welche für die Lipoid-einlagerung in der Zelle eine primäre, zelluläre, intermediäre Dysfunktion annimmt (*Baumann*). Wir wollen diesen strittigen Punkt hier außer acht lassen und möchten vielmehr der Frage nahetreten: Wie sieht das Nervensystem eines mit *IAI* nicht kombinierten Falles von *Niemann-Pick* aus? *Schaffer* hatte 1929, ebenso wie schon früher *Bielschowsky*, darauf verwiesen, daß außer einer leichten Schwellung der Ganglienzellen diese nur durch auffallend feine hämatoxylinaffine, also prälipoiden Körner spärlich besetzt erscheinen, und daß ebenfalls eine Speicherung dieser Körner an der Arachnoidea und der Intima der Blutgefäße zu beobachten ist. Man bekommt im Nervenparenchym die bekannten Pickschen Zellen massenhaft zu sehen, es sind dies fettspeichernde Zellen mesodermaler Natur mit derben lipoiden Kugeln (Abb. 78). Im Gegensatze hierzu sieht man im Nervenparenchym eines reinen, mit *Niemann-Pick* nicht kombinierten Falles von *IAI* folgendes abweichendes Bild. Die mächtig



geschwollenen Ganglienzellen sind mit zahlreichen, derben hämatoxylinaffinen Körnern dicht besetzt, man findet keine Pickschen Schaumzellen, und das Häute-Gefäßsystem ist absolut frei von jedwelcher prälipoiden Bestäubung. Dazu ist noch als wichtige Ergänzung zu betonen, daß die inneren Organe (Leber, Milz, Knochenmark) bei *reiner IAI* absolut normal sind, also die Zeichen einer echten Stoffwechselkrankheit ganz

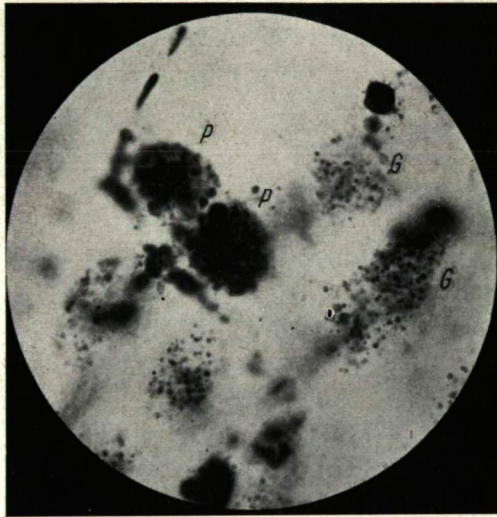


Abb. 78. Großhirnrinde aus dem v. Meyenburgschen Fall von Splenohepatomegalie (Weigert-Färbung) — *P* Picksche Schaumzellen Capillaren anliegend. — *G* Ganglienzellen mit hämatoxylinaffiner Körnelung. Bemerkenswert sind die derben Lipoidkugeln in *P* und die feine Körnelung in *G*.

vermissen lassen. So ist *Schaffers* Ausspruch begreiflich: „Solange man bei reinem Tay-Sachs weder die histiozytären Pickschen Schaumzellen noch die lipoiden Bestäubung der mesodermalen Elemente nachgewiesen hat, ist man meines Erachtens nicht befugt, von einer durch Stoffwechselkrankheit bedingten Krankheit beim Tay-Sachs zu sprechen; tatsächlich sah bisher diese exklusiv mesodermalen Veränderungen beim reinen Tay-Sachs weder ich noch irgendein anderer Beobachter (*I. Strauß, Sántha*)“. Auch verstehen wir den Standpunkt *Schaffers*, daß man die prälipoiden Einlagerung bei *IAI* keineswegs als pathologische Äußerung des Stoffwechsels auffassen

darf; ihr kommt vielmehr eine eigene Bedeutung, jene einer selbständigen Erkrankung des Zentralnervensystems zu. *Schaffer betont die ausschließliche Ganglienzellaffektion bei der IAI, in welchem Verhalten die Erkrankung der Ganglienzellen als Ektodermalindividuen zum Ausdruck gelangt, und so wird eine Splenohepatomegalie als solche niemals eine IAI bewirken.*

Trotz dieser Unabhängigkeit beider Krankheitsformen ist eine Kombination der Erkrankung des mesodermalen Reticulo-Endothelapparats als Niemann-Pick mit dem ektodermalen Zentralnervensystem in Form von Tay-Sachs nicht ausgeschlossen, wie dies der Fall von *Hamburger-Bielschowsky* beweist. Auch die Möglichkeit, welche in der Beobachtung von *L. van Bogaert* verwirklicht ist, daß in derselben Familie neben reinem Tay-Sachs reiner Niemann-Pick vorkommen kann, war ein beeinflussendes Moment im Sinne der pathogenetischen Nähe für *Bogaert*, der sagt: „Cette observation de Hamburger-Pick-Bielschowsky jette un pont entre les dislipidoses viscérales et le groupe jusqu'alors inaccessible de l'idiotie amaurotique. On pouvait admettre que, dans les premières, la splénohépatomégalie, ou plus exactement l'hyperplasie réticulo-endothéliale, représente un effort d'assimilation de l'organisme en présence de hyperlipidose, dont la lipémie élevée était la signature, tandis que l'idiotie en présentait une étape finale, celle où toutes les cellules finissent par se laisser imbiber“. — Die Kombination, sei diese in einer Person (Fall *Hamburger-Bielschowsky*) oder in einer Familie (Fall *van Bogaert*) verwirklicht, wird ermöglicht durch die Endogenität beider Leiden, denn sie sind konstitutionell bedingte Krankheiten mit Rasendisposition. In solchem Falle handelt es sich um eine *kombinierte Keimblattkrankheit* im Sinne *K. Schaffers* und *K. H. Bauers*; doch ist in dieser Kombination, wie darauf *Schaffer* mit Nachdruck hinwies, die Erkrankung des Zentralnervensystems *keine* Teilerscheinung des endogenen mesodermalen Prozesses vom Niemann-Pick, sondern ein *ektodermal-eigener Vorgang*, wie das die vom Niemann-Pick unabhängig auftretenden Fälle der *IAI* schlagend beweisen. *Daher bedeutet die Anreicherung des Zentralnervensystems mit Lipoid noch keinen Tay-Sachs!* Es ist mit größtem Nachdruck darauf zu



verweisen, daß, wenn die *IAI* eine Teilerscheinung der Stoffwechselkrankheit wäre, so diese Form ohne die Makro-Mikrozeichen des Niemann-Pick nicht existieren könnte; diesem Gedanken widersprechen scharf alle bisher beobachteten *reinen* Fälle von Tay-Sachs (*I. Strauß, Sántha*), welche klinisch-anatomisch frei von Zeichen einer Stoffwechselkrankheit waren. Hieraus folgt, daß wir von einem auf das Nervensystem *lokalisierten* Niemann-Pick (*Oberling*) zu sprechen absolut nicht befugt sind, denn dies bedeutet nur eine einfache, suggestive Behauptung, welche mit den pathologischen *Tatsachen in schroffem Widerspruch* steht. Sehr übersichtlich gruppierte *Sántha* die Auffassungen über die möglichen Zusammenhänge folgendermaßen: 1. Tay-Sachs ist eine Teilerscheinung; 2. *kann* eine Teilerscheinung sein; 3. ist keine Teilerscheinung sondern ein *analoger* Prozeß, mit anderen Worten ist die Tay-Sachssche Krankheit das im Zentralnervensystem, was die Niemann-Picksche Krankheit im Reticulo-Endothelsystem ist. Die erste Möglichkeit wird durch *Schaffers* Bemerkung entkräftet, daß *in jedem* Falle von Tay-Sachs auch die Affektion des Reticulo-Endothelsystems vorhanden sein müßte, und dann würde es keinen reinen Tay-Sachs geben, was aber durch die überwiegenden Fälle von reinem Tay-Sachs widerlegt wird. Über die zweite Möglichkeit, welche die Formulierung von *Bielschowsky, Spielmeier* und *Kufs* ist, sagt *Sántha*, dies würde so viel bedeuten, daß sie keine Kombination wären, sondern nur Niemann-Picksche Krankheitsbilder darstellen würden, wo dann der Niemann-Pick im Gehirn mit einem Tay-Sachs gleichbedeutend wäre. Gemäß dieser Hypothese gebe es wohl reine Tay-Sachs-Fälle, doch keine reinen Niemann-Pick-Fälle ohne das klinisch-anatomische Bild von Tay-Sachs, denn diese Veränderungen im Zentralnervensystem von Niemann-Pick würden *gleichzeitig* einen Tay-Sachs geben. Diese Auffassung läßt *Sántha* aus zwei Gründen nicht gelten: 1. läßt sie uns ohne Aufklärung in der Frage, wie eigentlich die Fälle von reinem Tay-Sachs vorzustellen wären; 2. ist es überhaupt nicht erwiesen, daß die Veränderungen im Zentralnervensystem bei echtem Niemann-Pick mit jenen des reinen Tay-Sachs identisch wären. *Sántha* beruft sich auf *Schaffers* Nachweis, daß beide Krankheiten klinisch-anatomisch nicht äquivalente Krankheitsbilder dar-

stellen. Denn klinisch ist der reine Niemann-Pick (s. Fälle von *v. Meyenburg, Smetana*) stets frei von der für Tay-Sachs charakteristischen Maculaveränderung; hingegen kennen wir keinen echten Fall von Tay-Sachs ohne Augenhintergrundsymptom der Maculagegend! Die Bemängelung von *Kufs*, daß in *Smetanas* Fall die Ganglienzellen in der Maculagegend noch nicht oder nur wenig affiziert waren, weisen *Schaffer* und *Sántha* energisch zurück, denn wir kennen keinen anatomisch verifizierten Fall von Tay-Sachs mit negativem Augenhintergrund. Hinsichtlich der dritten Möglichkeit, wonach die Tay-Sachs-sche Form eine auf das Zentralnervensystem lokalisierte Stoffwechselstörung wäre, sagt *Sántha*: „Diese *Auffassung muß aber letzten Endes in der Schafferschen Konzeption aufgehen*. Denn handelte es sich um scheinbar noch so verwandte Vorgänge, wie identische biochemische Störung, vielleicht auch Mangel eines identischen Ferments, so ist doch die Quintessenz in dem einem Falle die Störung im gesamten lipoiden Haushalt des Organismus bzw. die Dysfunktion des retikulo-endothelialen Systems (Niemann-Pick), im andern Falle (reiner Tay-Sachs) die isolierte Erkrankung des Zentralnervensystems, eine an die Ganglienzelle als Ektodermalindividuum innigst gebundene lokale Stoffwechselstörung. Dabei ist es im Grunde nebensächlich, daß der Mechanismus der Stoffwechselstörung der Ganglienzelle bei Tay-Sachs in einer lipoiden Anschoppung (*Bielschowsky, Spielmeyer*) oder in einer hereditär-abiotrophisch bedingten Degeneration des Hyaloplasmas (*Schaffer*) bestehe; *hingegen ist es für die Frage der Pathogenese unseres Erachtens als essentielles und allein wesentliches Moment zu betrachten, daß bei reinem Tay-Sachs die Ganglienzelle krank ist, und zwar allein, elektiv, bei Intaktheit aller übrigen Teile des Organismus*. Man vergesse nicht, daß zwischen Hirnrinde und intramuralem Sympathikus *jede Ganglienzelle identisch erkrankt ist!* Mit anderen Worten: *Es handelt sich um eine gemäß eines gewissen Keimblattes elektiv wirkende, in specie ektodermale Degeneration!*“ — Soweit *Sántha*, mit dessen Stellungnahme die neueste Äußerung von *M. Dide* und *L. van Bogaert* in ihrer hochinteressanten Arbeit über juvenile amaurotische Idiotie (*Revue Neurol.* 1938) übereinstimmt; daselbst betonen sie die neurocytogene Elektivität

für sämtliche organische heredofamiliäre Nervenkrankheiten folgend: „Nos observations confirment par ailleurs un des critères sur lesquels Schaffer insiste avec raison et qu'il considère comme fondamental pour la définition même des maladies hérédofamiliales: *l'électivité ganglio-cellulaire stricte* du processus pathologique, en ce sens que ce dernier épargne absolument ces éléments mésodermiques“.

*Diese histopathologischen Erkenntnisse von Schaffer und Sántha wurden in den letzten Jahren durch die pathochemische Forschung zur Gewißheit erhoben.* Hier beziehen wir uns auf die Untersuchungsergebnisse des Wiener Forschers *E. Epstein*, der qualitativ-quantitative Analysen bei den verschiedenen Typen der allgemeinen Lipoidosen (Gaucher, Niemann-Pick, Schüller-Christian) vollzog, wobei er nachwies, daß die phosphatidzellige Lipoidose vom Typ Niemann-Pick durch das Lecithin, beim Gaucher durch Kerasin und beim Schüller-Christian durch Cholesterin gekennzeichnet ist. Dabei konnte er feststellen, daß sowohl bei dem Niemann-Pick als auch beim Tay-Sachs dasselbe phosphatidhaltige Lipoid, das Lecithin in körniger Form vorkommt, während das Cholesterin keine wesentliche Abweichung erkennen läßt. Das *Lipoid* erscheint vom *qualitativchemischen* Gesichtspunkt aus bei *beiden Formen ganz übereinstimmend*, hingegen zeigt sich in *quantitativer* Beziehung eine *hochgradige Differenz*. Bei Niemann-Pick weist das frisch getrocknete Kinderhirn eine rund 80 proz. Anreicherung an ätherlöslichen Phosphatiden der Lecithingruppen auf, hingegen bei Tay-Sachs keine Anreicherung, sondern eine geringe Abnahme des Lecithin-Kephalingehalts: *gegen 17,2 g des Normalgehirns steht das Tay-Sachs-Gehirn mit 15,6 g, während im Niemann-Pick-Hirn dasselbe 30,6 g ausmacht!* Diese Befunde rechtfertigen den Standpunkt *Schaffers* und *Sánthas*, daß Niemann-Pick und Tay-Sachs zwei ganz verschieden geartete Krankheiten sind. Das ist nicht überraschend angesichts der klinisch-pathologischen Tatsache, daß bei Niemann-Pick in den inneren Organen, daher auch im Gehirn, massenhaft *eingeschlepptes*, vom Retikulo-Endothelapparat aus deponiertes Lipoid, während bei Tay-Sachs *lokal* im Gehirn, in den Ganglienzellen, also in Ektodermalindividuen *entstandenes* Lipoid fungiere; wie *Sántha* richtig sagt: „Die Tatsache, daß die histologi-



sehe Untersuchung massenhafte Lezithinkörnchen aufweist, während die quantitative Bestimmung eher einen geringeren als normalen Lezithingehalt feststellt, kann nur auf Grund einer Dekomposition auch ursprünglich vorhandener hochmolekulärer Lipo-Proteinkomponenten des Zellplasmas in niedrig molekuläre phosphatidhaltige Lipide erklärt werden. Im Laufe der weiteren hirchemischen Analysen wird sich vermutlich herausstellen, daß nach längerem Bestehen des Prozesses wohl auch eine Verarmung zu erwarten, aber erst nachzuweisen wäre (Schaffer).“ Und so kommt auch Sántha nicht allein zu der Schlußfolgerung, „daß der N.-P. eine den Gesamtorganismus betreffende und jede Gewebsart wahllos überschwemmende Phosphatidstoffwechselstörung, während der T.-S. nur ein die Nervenelemente, diese aber vom Cortex bis zum viszeralen Sympathikus, gleichsam lädierendes streng elektives neuro-ektodermales Leiden darstellt, sondern es ist auch der biochemische Mechanismus des pathologischen Prozesses bei beiden ein grundverschiedener. Denn während der Niemann-Pick ein Beispiel für die einfache *infiltrative Lipoidose* ist, stellt der T.-S. — wie das durch die hirchemischen Forschungen zweifellos bewiesen wird — eine *degenerative Verfettung* und nicht eine Lipoidose dar“. — Epstein sagt in einer Arbeit 1934: „Die besprochenen Befunde bestätigen die Ansicht K. Schaffers und seiner Schule, daß es sich bei reiner infantil-amaurotischer Idiotie um eine primäre degenerative, mit beträchtlicher Blähung einhergehende Erkrankung der Ganglienzellen handelt, die sekundär durch das Hervortreten kerniger Lipoid eingelagerungen gekennzeichnet sind.“ Schließlich ist Epsteins Endfolgerung: „Die im vorliegenden mitgeteilten Untersuchungen scheinen somit eine Bestätigung dafür zu bringen, daß die reine Form von infantil-amaurotischer Idiotie vom Typus Tay-Sachs und die Niemann-Picksche Krankheit zwei verschiedenartige Erkrankungen darstellen“, womit Epstein dasselbe sagt wie Schaffer und Sántha.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unlängst teilte Bielschowsky einen Fall von typischem Tay-Sachs mit (aus der Klinik Prof. Brouwers: Ueber amaurotische Idiotie.-Psychiatrische en Neurologische Bladen, 1936, Nr. 5), in welchem er in der Milz wie auch im Herzmuskel Schaumzellen fand und schließt: „Mit diesen Befunden ist, möchte ich sagen, der

Auch *A. M. Benders* äußert sich in seiner Arbeit „Die Lipoiden und ihre Bedeutung für die Pathologie des Nervensystems“ (Zbl. Neur. Bd. 69) gegen die Identifizierung des *N-P* mit *T-S*; in dieser betont er den wichtigen prozeßbestimmenden Umstand, daß die Lipoidablagerung beim *T-S* in Zellen ektodermalen Ursprungs stattfindet „ohne Beteiligung der mesodermalen Elemente“, daher ist bei *T-S* „die Störung lokal auf das Nervengewebe beschränkt, und das *Res* (retikuloendotheliale System) hat offenbar nicht gelitten“.

An dieser Stelle wäre darauf zu verweisen, daß *T. Baumann* die *IAI* mit Rücksicht auf die *abweichende Symptomatologie* von der Niemann-Pickschen Krankheit als *eigene Krankheitsform* und daher beide Krankheiten als *pathogenetisch verschiedene Krankheitsbilder* betrachtet. Es fehlen nämlich bei der Niemann-Pickschen Form die starke Hypertonie, tonisch-klonische Streckkrämpfe, die Magnusschen Halsreflexe, das Zusammenfahren auf Geräusche (gesteigerte Schreckhaftigkeit, Hyperakusis), die Untertemperaturen, die Obstipation, die Zunahme des Schädels — lauter typische Symptome der Tay-Sachsschen Krankheit, zu welchen vor allem die typische Maculaveränderung gehört.

Wir beschließen unseren Überblick mit dem Hinweis auf das wichtige Ergebnis der kritischen histopathologischen Strukturanalyse, welche die *IAI* als selbständige Keimblatkrankheit seitens des Ektoderms erkennen ließ und in der Pathochemie eine sehr wertvolle Unterstützung fand. Heute können wir den auf pathohistologischen und pathochemischen *Tatsachen* fußenden wissenschaftlichen Standpunkt als wohl begründet be-

Kreis der Beweisführung gegen die Lehre Schaffers geschlossen. Auf interessante Details der Histochemie kann ich nicht eingehen“. — Hierauf bemerke ich: es könnte sich um den zweiten mit Niemann-Pick kombinierten Tay-Sachs-Fall *Bielschowskys* handeln (der erste war der mit *Hamburger* bearbeitete), *vorausgesetzt*, daß die von *Bielschowsky* angeführte Figur IV tatsächlich eine „Schaumzelle in der Milz bei amaurotischer Idiotie (ohne Splenohepatomegalie)“ und nicht eine Lipoidkörner enthaltende sympathische Ganglienzelle ist, wie dies *Sántha* mir gegenüber als begründete Vermutung im persönlichen Gespräch äußerte. Schließlich sehr zu bedauern ist es, daß *Bielschowsky* auf die Mitteilung der histochemischen Daten verzichtet, wo doch diese nach den grundlegenden Untersuchungen von *Emil Epstein* vielversprechend sein dürften.

trachten, wonach die *IAI* mit Stoffwechselkrankheiten nichts zu tun hat.

Wir befaßten uns deshalb so eingehend mit der wahren Pathogenese der *IAI*, weil mit ihrer bewiesenen neuroektodermalen Natur ein sehr wichtiges Moment, das des primär ergriffenen Neuronenbestandteiles innigst zusammenhängt. Wir brachten den Nachweis auf Grund der Schwellung und der präli-

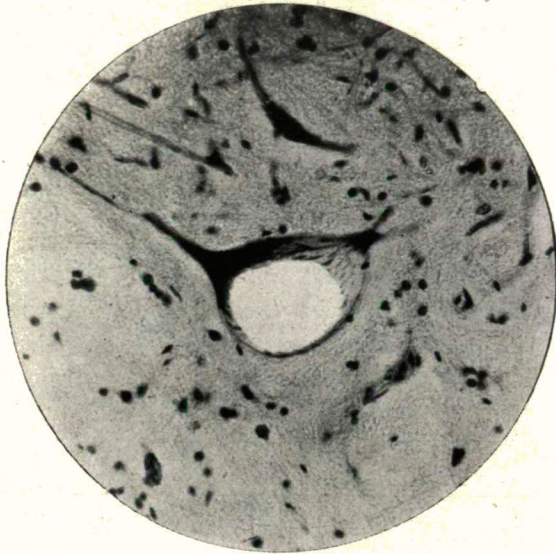


Abb. 79. Totale Aufblähung (Schwellung) des Ganglienzellkörpers bei Freilassung der sichtbaren Dendriten aus dem Fall von *Petétényi-Horányi*. — Toluidin, Lumbalmark.

poiden Degenerationsprodukte, daß das strukturlose Neuroplasma, das Hyaloplasma jener Neuronenbestandteil ist, welcher die grundlegende Veränderung erleidet. Mit dieser Tatsache ist es erwiesen, daß bei einer so markanten neuronalen Heredodegenerativen Krankheit wie die *IAI*, der ursächliche Prozeß innigst an das Neuroplasma gebunden ist. Wir haben deshalb den heredodegenerativen Prozeß weder aus den Nisslschollen, noch aus der fibrilloreticulären Formation des Neurons herzuleiten, sondern allein aus dem Neuroplasma, welches also unter endogen-pathologischen Verhältnissen die Wesenssubstanz des Neurons darstellt. Alle organischen heredodegenerativen Nervenkrankheiten sind Hyaloplasmakrankheiten, möge



der Prozeß gemäß dem Tempo und Bestande ein zeitlich auch recht verschiedener sein. So sah *Schaffer* die Schwellung außer bei der *IAI* auch bei spastischer Heredodegeneration und amyotrophischer Lateralsklerose (s. oben), *Hechst-Horányi* in klassischer Form bei endogener spinaler Amyotrophie eines 14 jährigen Mädchens (Abb. 79 und 80), bei Krankheiten, welche einen um das vielfache längeren Verlauf als die *T. S.*-Krankheit



Abb. 80. *Multilokuläre* Schwellung des Zellkörpers, die Dendriten frei. Fall von *Petényi-Horányi*. — Toluidin, Lumbalmark.

aufweisen. Aus der Erkenntnis, daß bei einer eminent neuroektodermalen Wahlkrankheit das Neuroplasma i. e. Hyaloplasma der primär ergriffene Neuronenbestandteil ist, folgerten wir soeben, daß das *Hyaloplasma die Wesenssubstanz des Neurons sei*. Diese auf histopathologischen Befunden beruhende Erkenntnis steht im vollsten Einklang mit der Stellungnahme des vor kurzem verstorbenen Normalanatomen *M. v. Lenhossék*, der den „Neurofibrillen“ die Bedeutung als Erregungsleiter entschieden absprach; diese bilden nach diesem auf dem Gebiete der Neurosenlehre höchstverdienten Forscher ein endozelluläres Skelett, ein faseriges Stützsystem des Neuroplasmas, welches *keine* andere Bestimmung hat, als dem *beim nervösen Prozeß tätigen Neuroplasma* eine gewisse Stabilität zu verleihen.

Wir bezogen uns bei der Schilderung der ubiquitären neurocytären Schwellung allein auf die Tay-Sachssche Form, denn bei dieser Erkrankung ist diese am besten und stärksten entwickelt. Ich kann aber nicht schließen, ohne die neuestens erschienene Arbeit von *Ludo van Bogaert* und *Pierre Borremans* kurz zu erwähnen, welche eine Beachtung in zweifacher Hinsicht verdient. Vor allem klinisch, denn der Fall — Beginn der Erkrankung im 15-ten, Ende im 62-ten Lebensjahre — verdient vermöge der ungewöhnlich langen Lebensdauer unsere Aufmerksamkeit. Die Autoren bezeichnen auch sehr treffend diesen Fall als eine adulte, sich ins Praesenum hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. Abgesehen von der klinischen Neuheit, ist dieser familiäre Fall infolge seines anatomischen Substrates sehr bemerkenswert, denn die Rindenzellen wiesen das typische Schwellungsbild der amaurotischen Idiotie auf: ich möchte auf das Fibrillenpräparat (Abb. 7) ihrer angeführten Arbeit aus der III. Schicht der vorderen Frontalwindung verweisen, welche eine große Pyramidenzelle mit ballonartiger Auftreibung des Axons zeigt. Der Zellkörper und die lokale Axonschwellung befinden sich in „reticulärer Umwandlung“, die Neurofibrillen sind im Ballon „birnenförmig“ auseinandergedrängt, kurz die Autoren schildern genau dasselbe Fibrillenbild, wie dies *Schaffer* seit 1909 tat. Und da in diesem Fall *Bogaert-Borremans* keine Erwähnung von Veränderungen der mesodermalen Elemente vorkommt, glauben wir mit Nachdruck auf den neuroektodermalen Charakter desselben mit Recht zu verweisen. Daher führen wir diesen als Beispiel für die allgemeine Charakteristik der generellen neurocytogenen Veränderung an, wobei wir allerdings bemerken müssen, daß der Prozeß nicht so absolut generell ist wie bei Tay-Sachs, denn „histologisch finden sich charakteristische Zellblähungen mit Lipoideinlagerungen nicht selten besonders in den unteren Rindenschichten und gewissen Abschnitten der Stammganglien, vor allem im Corpus Luysi“. Auch sind die prälipoiden Einlagerungen recte Fällungen weniger mit Hämatoxylin als mit Scharlach nachweisbar, denn das Heidenhainsche Hämatoxylin verleiht nur einen rauchgrauen Ton den Einlagerungen bzw. Fällungen. Osmium wandten die Autoren nicht an. Dieses Verhal-

ten ist in der Großhirnrinde und in den Stammganglien einheitlich.

Obschon ich in diesem Buch allein die von mir und meinem Schüler *v. Sántha* bearbeitete infantile Form der amaurotischen Idiotie besprechen wollte, so drängt es mich doch die älterneueste Literatur der juvenilen Form hinsichtlich ihrer Histopathologie zu berühren, weil ich in der Arbeit von *Dide* und *v. Bogaert* Befunde verzeichnet fand, welche eine Punkt für Punkt zutreffende Übereinstimmung der beiden Formen bedeuten. Auch diese Autoren sprechen von einem wirklich ubiquitären degenerativen Prozeß, welcher die Gesamtheit der zentralen grauen Formationen betrifft wohl mit lokalen quantitativen Variationen und sie betonen, daß ihre Beobachtungen jene Kriterien bestätigen, auf welche *Schaffer* mit Recht Gewicht legt als fundamental für die Definition der heredofamiliären Nervenkrankheiten: dies die den krankhaften Prozeß beherrschende strenge nervenzellige Wahl — l'électivité gangliocellulaire stricte, l'électivité neurocytaire (*Schaffer*) — nebst Freibleiben der mesodermalen Elemente. Allerdings ist der Prozeß bei *Vogt-Spielmeyer* nicht so generalisiert wie bei *Tay-Sachs*. Die gangliocellulären Veränderungen betreffen weder den Kern bzw. das Kernkörperchen noch das Fibrillenwerk, so daß das intracelluläre Netzwerk auch keinen Zerfall aufweist, ausgenommen an den Stellen der ballonförmiger Blähungen. Der pathologische Prozeß selbst sitzt im Protoplasma selbst, es handelt sich um eine physikalisch-chemische Veränderung der Protoplasma-lipoiden, u. zw. nicht allein um eine funktionelle Veränderung, sondern um eine „lipoide Neubildung“ („lipogénèse néoformée“). *Dide* und *v. Bogaert* konnten safranophile Körner nachweisen, so wie wir fuchsinophile und hämatoxylinaffine bei der infantilen Form. Es soll sich nach ihnen um eine protoplasmatische Stoffwechselstörung handeln, welche in einer Überfüllung mit Lipoiden bestehe. Also auch die genannten Autoren erblicken im nervösen Cytoplasma (Hyaloplasma) das Substrat der ursprünglichen Veränderungen und somit drücken ihre Befunde denselben krankhaften Vorgang aus, welchen ich seit 1909 unentwegt schildere. Trotzdem gibt es einen Unterschied zwischen der Auffassung von *Dide-Bogaert* und mir, welcher sich auf die Entstehung der Lipoidkör-



ner im Protoplasma der Nervenzellen bezieht: diese sind nämlich das Produkt einer neurogen-primären intracellulären Degeneration und keiner Stoffwechselstörung, wie hierauf die reinen Fälle von Tay-Sachs und Niemann-Pick deutlich hinweisen, deren *histopathologisches Bild* ein *grundverschiedenes* ist. Die seltene gelegentliche Kombination der beiden Krankheiten, ja das Vorkommen derselben in *einer* Familie an 2 verschiedenen Mitgliedern kann als *Beweis* hierfür *nicht* dienen. Wir können nicht die Tendenz teilen, wonach die 3 Formen der amaurotischen Idiotie (infantil, juvenil, adult) eine „phosphatide Lipidose“ (*Bogaert*) wären, daher würden wir auch nicht von einer „lipoiden Neubildung“, sondern nur von einer praelipoiden Degeneration sprechen.